

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
PCT WO 00/78963 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C12N 15/15,
C07K 14/81, A61K 38/57, 48/00, C07K 16/38, C12N
15/11, G01N 33/68, A61K 31/70, 39/395

STÄNDKER, Ludger [DE/DE]; Dohmeyer Weg 25,
D-30625 Hannover (DE). KREUTZMANN, Peter
[DE/DE]; Rautenbreite 11, D-39116 Magdeburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04331

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Von Kreisler
Seltung Werner, Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Juni 1999 (22.06.1999)

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE];
Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE).

Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÄGERT, Hans-Jür-
gen [DE/DE]; Moltkeplatz 8, D-30163 Hannover (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 00/78963 A1

(54) Title: SERIN PROTEINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SERIN-PROTEINASE-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to serin proteinase inhibitors having the amino acid sequence in accordance with Seq. ID Nr. 1.

(57) Zusammenfassung: Serin-Proteinase-Inhibitor, mit der Aminosäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 1.

Serin-Proteinase-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, cDNA kodierend für Serin-Proteinase-Inhibitoren, Arzneimittel enthaltend die Inhibitoren oder deren codierende Nucleinsäure, Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung verschiedener Indikationen, Antikörper- oder Antikörperfragmente gegen Epitope der erfindungsgemäßen Verbindungen, Poly- oder Oligonucleotide, die mit Genen der erfindungsgemäßen Verbindungen hybridisieren, ein Diagnostikum zum Aufspüren der erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie Arzneimittel enthaltend Antikörper oder Poly- oder Oligonucleotide gemäß der Erfindung.

Proteolytische Prozesse spielen in allen Organismen eine bedeutende physiologische Rolle, wobei zwischen unspezifischen und spezifischen proteolytischen Reaktionen zu unterscheiden ist. Zu den ersten gehören beispielsweise der Nahrungsaufschluß im Verdauungstrakt durch Endopeptidasen sowie der intrazelluläre Abbau verbrauchter endogener Substanzen und phagozytierten Materials durch lysosomale Proteinasen. Spezifische Proteolysen dienen meistens der Überführung eines Proenzym in die aktive Form wie bei der Überführung von Trypsinogen in Trypsin und Chymotrypsinogen in Chymotrypsin sowie bei den Kallikrein-Kinin-Kaskaden und der Blutgerinnungskaskade. Je nach Beschaffenheit des reaktiven Zentrums der daran beteiligten Proteinasen werden diese in die Klassen der Serin-Proteinasen (z.B. Chymotrypsin, Trypsin, Elastase und Kathepsin G), der Aspartat-Proteinasen (z.B. Kathepsin D, Kathepsin E und Pepsin), der Cystein-Proteinasen (z.B. Kathepsin B, Kathepsin H und Kathepsin L) und der Metallo-Proteinasen (z.B. Kollagenase und Thermolysin) unterteilt.

Um die oft kaskadenartig verlaufenden proteolytischen Prozesse gegenregulieren zu können, verfügt der Organismus über eine Reihe von anderen Proteinen, den Proteinase-Inhibitoren (zur Übersicht siehe Laskowski und Kato, 1980 und Bode und Huber, 1992). So schützen die in der Leber synthetisierten, humanen Plasma-Proteinase-Inhibitoren α_1 -Antichymotrypsin und α_1 -Proteinase-Inhibitoren das Lungengewebe vor unspezifischem Angriff durch die Proteinasen Kathepsin G bzw. Elastase aus polymorphkernigen Lymphozyten. Bei einem Ungleichgewicht zwischen Proteinasen und ihren spezifischen Inhibitoren kann es zum Auftreten pathologischer Effekte kommen. Ein übermäßiges Verhältnis von Elastase zu α_1 -Proteinase-Inhibitor erhöht beispielsweise bei Patienten mit genetisch bedingtem Mangel an diesem Faktor das Risiko der Bildung eines Lungenemphysems um ca. 20 bis 30fach gegenüber der Normalbevölkerung (Carrel und Owen, 1980). Bei Rauchern wird die Emphysembildung mittels Oxidation der im reaktiven Zentrum des α_1 -Proteinase-Inhibitors befindlichen Aminosäure Methionin durch im Zigarettenrauch enthaltene Oxidantien begünstigt (Miller und Kuschner, 1969; Ohlsson et al., 1980). Auch im Falle der Infektion mit Gram-negativen Bakterien können deren Endotoxine eine Desintegration von Phagozyten und damit die Ausschüttung lysosomaler Proteinasen verursachen, was durch den erhöhten Verbrauch an Proteinase-Inhibitoren unkontrollierte Gewebsschädigung und Entzündungen verursachen kann. Aus diesem Grund besitzen bestimmte Proteinase-Inhibitoren ein hohes therapeutisches Potential (siehe z.B. Fritz, 1980).

Die internationale Anmeldung PCT/EP 98/08424 betrifft Serin-Proteinase-Inhibitoren, wobei diese Serin-Proteinase-Inhibitoren eine Domäne mit vier Cysteinen aufweisen und sich zwischen dem ersten und einem zweiten Cystein eine Sequenz von 0 bis 20 Aminosäuren befindet oder die Serin-Proteinase-Inhibitoren eine Domäne mit sechs Cysteinen aufweisen und sich zwischen dem ersten und zweiten Cystein eine Sequenz von 7 bis 20 Aminosäuren befindet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, weitere Serin-Proteinase-Inhibitoren bereitzustellen.

Gelöst wird die Aufgabe durch einen Serin-Proteinase-Inhibitor mit der Aminosäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 1.

Auch Fragmente des erfindungsgemäßen Serin-Proteinase-Inhibitors mit der Aminosäuresequenz R_1 -X- R_2 sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung, wobei R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und X ausgewählt wird aus Seq. ID Nr. 2 bis 6

Es ist bevorzugt, daß der Serin-Proteinase-Inhibitor ein oder mehrere Disulfidbrücken aufweist. Dabei ist besonders bevorzugt, daß er zwischen dem ersten und vierten Cystein und/oder dem zweiten und dritten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist oder daß er zwischen dem ersten und fünften Cystein und/oder dem zweiten und vierten Cystein und/oder dem dritten und sechsten Cystein eine Disulfidbrücke aufweist.

Aus Figur 1 läßt sich neben der Aminosäuresequenz der erfindungsgemäß bevorzugten Verbindungen auch weitere Informationen bezüglich der cDNA, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodiert, entnehmen. Insbesondere werden die entsprechenden Motive und Primer hybridisierenden Stellen angegeben.

Erfindungsgemäß beansprucht werden auch Nucleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Verbindungen kodieren, insbesondere DNA mit der Nucleinsäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 7 bis 12.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als Arzneimittel geeignet. Gegebenenfalls werden sie zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen appliziert.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen Proteinase-Inhibitoren werden vorzugsweise in Mengen von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Patienten verabreicht. Als Verabreichungsform kommen alle galenischen Zubereitungen für Peptidwirkstoffe in Frage. Die Arzneimittel enthaltend Nucleinsäuren gemäß der Erfindung werden vorzugsweise in Mengen von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht eines entsprechenden Patienten verabreicht. Hier kommen als galenische Verabreichungsformen solche in Betracht, die zur Applikation von Nucleinsäuren geeignet sind, ohne daß die Nucleinsäuren vor Erreichen des Wirkortes durch Stoffwechseleinflüsse unwirksam gemacht werden. Als galenische Verabreichungsform können z.B. Liposomen eingesetzt werden, in denen die Nucleinsäuren befindlich sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen kommen insbesondere zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen oder anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Notsituationen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel in Betracht.

Desweiteren können sie zur Therapie von Asthma, Aids, Tumorerkrankungen und Leukämie eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei Mangel an Serin-Proteinase-Inhibitoren verabreicht werden, um endogene Defizite auszugleichen. Die Nucleinsäuren können, direkt oder an geeignete Vehikel gekoppelt, auch zum Einsatz in der Gentherapie gelangen. Als geeignete Vektoren kommen insbesondere attenuierte Adenoviren, in die entsprechenden Gene inkorporiert werden, in Frage.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide können zur Herstellung von Antikörpern oder Antikörperfragmenten dienen. Diese werden in einfacher Weise durch Immunisierung geeigneter Säuger hergestellt. Durch an sich bekannte Operationen können die Antikörper auch humanisiert werden, so daß diese Antikörper ebenfalls zum therapeutischen Einsatz gelangen können. Antikörper oder Antikörperfragmente können dann zur Regulation von Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen die Proteinase-Inhibitoren pathologisch exprimiert werden. Ebenso können zu den erfindungsgemäßen Nucleinsäuren komplementäre Antisense-Nucleinsäuren zum therapeutischen Einsatz bei Überexpression der Proteinase-Inhibitor-Genen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einfacher Weise durch an sich bekannte Methoden der Peptid- bzw. Nucleotidsynthese herstellbar. Einer gentechnischen Herstellung der Verbindungen steht ebenfalls nichts im Wege.

Der Fachmann erkennt, daß bei den Polypeptiden gemäß der Erfindung auch Fragmente verwendet werden können, sofern sie die inhibitorischen Eigenschaften der Serin-Proteinase-Inhibitoren beibehalten. Das Auffinden solcher Fragmente ist dem Fachmann bekannt. So erfolgt dies beispielsweise durch gezielte enzymatische Spaltung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Es können auch in den Seitenketten modifizierte Aminosäuren eingesetzt werden. Auch N- und C-terminal modifizierte Polypeptide kommen in Betracht. Insbesondere können phosphorylierte, glycosylierte, methylierte, acetylierte oder in ähnlicher Weise modifizierte Polypeptide eingesetzt werden, sofern sie die Wirkung der Serin-Proteinase-Inhibitoren nicht relevant beeinträchtigen.

Bei den Nucleinsäuren gemäß der Erfindung kommen auch Derivate in Betracht, die je nach Codon Usage modifizierte Tripletstrukturen aufweisen. Desweiteren sind als Nucleinsäuren gemäß der Erfindung auch solche zu verstehen, die durch Nucleasen

gegenüber den nativen Verbindungen weniger stark abgebaut werden, beispielsweise die entsprechenden SODN-Derivate, die in der Antisense-Technologie üblicherweise eingesetzt werden, um die Antisense-Strukturen gegenüber enzymatischen Angriffen stabiler auszugestalten.

Auch mit den Polypeptiden homologe Strukturen kommen in Betracht. Dies sind insbesondere Polypeptidstrukturen, bei denen Aminosäuren ausgetauscht sind. So können beispielsweise konservative Aminosäuresubstitutionen in hochkonservierten Regionen wie folgt berücksichtigt werden: Jede Isoleucin-, Valin- und Leucin-Aminosäure kann gegen eine andere dieser Aminosäuren ausgetauscht sein, Aspartat kann gegen Glutamat und umgekehrt ausgetauscht sein, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Threonin und umgekehrt. Konservative Aminosäuresubstitutionen in weniger hochkonservierten Regionen können wie folgt sein: Jede der Aminosäuren Isoleucin, Valin und Leucin gegen jede andere Aminosäuren, Aspartat gegen Glutamat und umgekehrt, Glutamin gegen Asparagin und umgekehrt, Serin gegen Threonin und umgekehrt, Glycin gegen Alanin und umgekehrt, Alanin gegen Valin und umgekehrt, Methionin gegen jede der Aminosäuren Leucin, Isoleucin oder Valin, Lysin gegen Arginin und umgekehrt, eine der Aminosäuren Aspartat oder Glutamat gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Histidin gegen eine der Aminosäuren Arginin oder Lysin, Glutamin gegen Glutamat und umgekehrt und Asparagin gegen Aspartat und umgekehrt.

Patentansprüche

1. Serin-Proteinase-Inhibitor, mit der Aminosäuresequenz gemäß Seq. ID Nr. 1.
2. Fragment des Serin-Proteinase-Inhibitors mit der Aminosäuresequenz



worin R_1 NH_2 , eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und R_2 $COOH$, $CONH_2$, eine Aminosäure oder ein Peptid mit bis zu 100 Aminosäuren ist und X ausgewählt wird aus Seq. ID Nr. 2 bis 6.

3. Nucleinsäure kodierend für einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, insbesondere Seq. ID Nr. 7 bis 12.
4. Arzneimittel enthaltend mindestens einen Serin-Proteinase-Inhibitor gemäß Anspruch 1 oder 2 und/oder eine Nucleinsäure gemäß Anspruch 3 gegebenenfalls mit pharmazeutischen Trägerstoffen.
5. Arzneimittel nach Anspruch 4, enthaltend 0,01 bis 1.000 mg/kg Körpergewicht des Serin-Proteinase-Inhibitors nach Anspruch 1 oder 2 und/oder der Nucleinsäure gemäß Anspruch 3.
6. Verwendung des Arzneimittels nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akuten oder chronischen Cervixentzündungen, Entzündungen der Bartholinschen Drüsen und anderer vaginaler Bereiche, Tonsillitis, Pharyngitis und Laryngitis, mit exzessiver Schleimbildung verbundener akut oder chronisch entzündlicher Prozesse und sich daraus ergebender akuter Not-situa-

tionen, postoperativer Blutungen aufgrund Hyperfibrinolyse sowie zur Prophylaxe der Lungenemphysembildung bei α_1 -Proteinase-Inhibitormangel.

7. Verwendung des Arzneimittels nach Anspruch 4 zur Therapie von Asthma, Aids, Lungenentzündung, Tumorerkrankungen und Leukämie.
8. Verwendung der Nucleinsäuren gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz in der Genterapie zur Heilung und Prophylaxe von Erkrankungen gemäß Anspruch 6.
9. Antikörper oder Antikörper-Fragmente gegen Epitope der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2.
10. Poly- oder Oligonucleotide, die mit Bereichen der cDNA oder entsprechender RNA unter stringenten Bedingungen hybridisieren und gegebenenfalls die Expression codierender Bereiche der für die Verbindungen nach Ansprüchen 1 oder 2 codierenden Gene verhindern (Antisense Verbindungen).
11. Diagnostikum enthaltend mindestens eine der Verbindungen gemäß Anspruch 9 oder 10.
12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der in den Ansprüchen 9 und/oder 10 genannten Verbindungen in therapeutisch wirksamen Mengen.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 9 und/oder 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer zu hohen Expression der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 oder zu hohen Aktivität der für die Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 oder 2 codierenden Bereichen verbunden sind.

14. DNA kodierend für die in den Ansprüchen 1 oder 2 genannten Verbindungen und/oder RNA, die in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 oder 2 genannten Verbindungen beteiligt ist.



Figur 1

Frame 2															M K I A				
ATG	CAT	GGA	GTG	GAC	CTG	TAG	GCG	ACT	TGC	ATC	GTC	TTC	AAC	ATG	AAG	ATA	GCC		
		10			19			28			37			46			55		
T	V	S	V	L	L	P	L	A	L	C	L	I	Q	D	A	A	S	HF 6479	
ACA	GTG	TCA	GTG	CTT	CTG	CCC	TTC	GCT	CTT	TGC	CTC	ATA	CAA	GAT	GCT	GCC	AGT	AAG	AAT
		64			73			82			91			100			109		
Repeat 1															I				
E	D	Q	E	M	C	H	E	F	Q	A	F	M	K	N	G	K	L	P	#
GAA	GAT	CAG	GAA	ATG	TGC	CAT	GAA	TTT	CAG	GCA	TTT	ATG	AAA	AAT	GGA	AAA	CTG	TTC	TGT
		124			133			142			151			160			169		
F	Q	D	K	K	F	F	Q	S	L	D	G	I	M	F	I	N	K	C	A
CCC	CAG	CAA	AAG	AAA	TTT	TTT	CAA	AGT	CTT	GAT	GGA	ATA	ATG	TTC	ATC	AAT	AAA	TGT	GCC
		184			193			202			211			220			229		
T	C	K	M	I	L	E	K	E	A	K	S	Q	K	R	A	R	H	L	A
ACG	TGC	AAA	ATG	ATA	CTG	GAA	AAA	GAA	GCA	AAA	TCA	CAG	AAG	AGG	GCC	AGG	CAT	TTA	GCA
		244			253			262			271			280			289		
Typische Kazal-Domäne 1															C D D F K K L F C				
R	A	P	K	A	T	A	P	T	E	L	N	C	D	D	F	K	K	G	E
AGA	GCT	CCC	GAG	GCT	ACT	GCC	CCA	ACA	GAG	CTG	AAT	TGT	GAT	GAT	TTT	AAA	AAA	GGA	GAA
		304			313			322			331			340			349		
R	D	G	D	F	I	C	P	D	Y	Y	E	A	V	C	G	T	D	G	K
AGA	GAT	GGG	GAT	TTT	ATC	TGT	CCT	GAT	TAT	TAT	GAA	GCT	GTT	TGT	GGC	ATA	GAT	GGG	AAA
		364			373			382			391			400			409		
T	Y	D	N	R	C	A	L	C	A	E	N	A	K	T	G	S	Q	I	G
ACA	TAT	GAC	AAA	AGA	TGT	GCA	CTG	TGT	GCT	GAG	AAT	GCC	AAA	ACC	GGG	TCC	CAG	ATT	GGT
		424			433			442			451			460			469		
Repeat 2															C S A F				
V	K	S	E	G	E	C	K	S	S	N	P	E	Q	D	V	C	S	A	F
GTA	AAA	AGT	GAA	GGG	GAA	TGT	AAG	AGC	AGT	AAT	CCA	GAG	CAG	GAT	TGC	AGT	GCT	TTT	
		484			493			502			511			520			529		
R	P	F	V	R	D	G	R	L	G	C	T	R	E	N	D	P	V	L	G
CGG	CGC	TTT	GTT	AGA	GAT	GGA	AGA	CTT	GGA	TGC	ATA	AGG	GAA	AAT	GAT	CCT	GTT	CTT	GGT
		544			553			562			571			580			589		
P	D	G	K	T	H	G	N	K	C	A	M	C	A	E	L	F	L	K	E
CCT	GAT	GGG	AAG	ACG	CAT	GGC	AAT	AAG	TGT	GCA	ATG	TGT	GCT	GAG	CTG	TTT	TTA	AAA	GAA
		604			613			622			631			640			649		
A	E	N	A	K	R	E	G	E	T	R	I	R	R	N	A	E	K	D	F
GCT	GAA	AAT	GCC	AGC	CGA	GAG	GGT	GAA	ACT	AGA	ATT	CGA	CGA	AAT	GCT	GAA	AAG	GAT	TTT
		664			673			682			691			700			709		
Repeat 3															#				
C	K	E	Y	E	K	Q	V	R	N	G	R	L	F	C	T	R	E	S	D
TGC	AAG	GAA	TAT	GAA	AAA	CAA	GTG	AGA	AAT	GGA	AGG	CTT	TTT	TGT	ACA	CGG	GAG	AGT	GAT
		724			733			742			751			760			769		
P	V	R	G	P	D	G	R	M	H	G	N	K	C	A	L	C	A	E	I
CCA	GTC	CGT	GGC	CCT	GAC	GGC	AGG	ATG	CAT	GGC	AAA	TGT	GCC	CTG	TGT	GCT	GAA	ATT	
		784			793			802			811			820			829		
F	K	R	R	F	S	E	E	N	S	K	T	D	Q	N	L	G	K	A	E
TTC	AAG	CGG	CGT	TTT	TCA	GAG	GAA	AAC	AGT	AAA	ACA	GAT	CAA	AAT	TTG	GGA	AAA	GCT	GAA
		844			853			862			871			880			889		
Repeat 4															C S Q Y Q N Q A				
E	K	T	K	V	K	R	E	I	V	K	L	C	S	Q	Y	Q	N	Q	A
GAA	AAA	ACT	AAA	CTT	AAA	AGA	GAA	ATT	GTG	AAA	CTC	TGC	AGT	CAA	TAT	CAA	AAT	CAG	GCA
		904			913			922			931			940			949		



- 2/4 -

#

K	N	G	I	L	F	C	T	R	E	N	D	P	I	R	G	P	D	G	K
AAG	AAT	GGA	ATA	CTT	TTT	TGT	ACC	AGA	GAA	AAT	GAC	CCT	ATT	CGT	GGT	CCA	GAT	GGG	AAA
	964				973			982			991			1000			1009		

#

M	H	G	N	L	C	S	M	C	Q	V	Y	F	Q	A	E	N	E	E	K
ATG	CAT	GGC	AAC	TTG	TGT	TCC	ATG	TGT	CAA	GTC	TAC	TTT	CAA	GCA	GAA	AAT	GAA	GAA	AAG
	1024				1033			1042			1051			1060			1069		

* HF 7665

K	K	A	E	A	R	A	R	A	R	N	K	R	E	S	G	K	A	T	S	Y	A
AAA	AAG	GCT	GAA	GCA	CGA	GCT	AGA	AAC	AAA	AGA	GAA	TCT	GGA	AAA	GCA	ACC	TCA	TAT	GCA		
	1084				1093			1102			1111			1120			1129				

Repeat 5

#

E	L	C	N	E	Y	R	K	L	V	R	N	G	K	L	A	C	T	R	E
GAG	CTT	TGC	AAT	GAA	TAT	CGA	AAG	CTT	GTG	AGG	AAC	GGA	AAA	CTT	GCT	TGC	ACC	AGA	GAG
	1144				1153			1162			1171			1180			1189		

#

N	D	P	I	Q	G	P	D	G	K	V	H	G	N	T	C	S	M	C	E
AAC	GAT	CCT	ATC	CAG	GGC	CCA	GAT	GGG	AAA	GTG	CAC	GGC	AAC	ACC	TGC	TCC	ATG	TGT	GAG
	1204				1213			1222			1231			1240			1249		

HF 7665

V	F	F	Q	A	E	E	E	E	K	K	K	K	E	G	E	S	R	N	K
GTC	TTT	TTT	CAA	GCA	GAA	GAA	GAA	GAA	AAG	AAA	AAG	AAG	GAA	GGC	GAA	TCA	AGA	AAC	AAA
	1264				1273				1282			1291			1300			1309	

Repeat 6

#

R	Q	S	K	S	T	A	S	F	E	E	L	C	S	E	Y	R	K	S	R
AGA	CAA	TCT	AAG	AGT	ACA	GCT	TCC	TTT	GAG	GAG	TTG	TGT	AGT	GAA	TAC	CGC	AAA	TCC	AGG
	1324				1333			1342			1351			1360			1369		

#

K	N	G	R	L	F	C	T	R	E	N	D	P	I	Q	G	P	D	G	K
AAA	AAC	GGA	CGG	CTT	TTT	TGC	ACC	AGA	GAG	AAT	GAC	CCC	ATC	CAG	GGC	CCA	GAT	GGG	AAA
	1384				1393			1402			1411			1420			1429		

#

M	H	G	N	T	C	S	M	C	E	A	F	F	Q	Q	E	E	R	A	R
ATG	CAT	GGC	AAC	ACC	TGC	TCC	ATG	TGT	GAG	GCC	TTT	CAA	CAA	GAA	GAA	AGA	GCA	AGA	
	1444				1453			1462			1471			1480			1489		

Repeat 7

#

A	K	A	K	R	E	A	A	K	E	I	C	S	E	F	R	D	Q	V	R
GCA	AAG	GCT	AAA	AGA	GAA	GCT	GCA	AAG	GAA	ATC	TGC	AGT	GAA	TTT	CGG	GAC	CAA	GTG	AGG
	1504				1513			1522			1531			1540			1549		

#

N	G	T	L	I	C	T	R	E	H	N	P	V	R	G	P	D	G	K	M
AAT	GGA	ACA	CTT	ATA	TGC	ACC	AGG	GAG	CAT	AAT	CCT	GTG	CGT	GGA	CAA	GAT	GGC	AAA	ATG
	1564				1573			1582			1591			1600			1609		

#

H	G	N	K	C	A	M	C	A	S	V	F	K	L	E	E	E	E	K	K
CAT	GGA	AAC	AAG	TGT	GCC	ATG	TGT	GCC	AGT	GTG	TTT	AAA	CTT	GAA	GAA	GAA	GAG	AAG	AAA
	1624				1633			1642			1651			1660			1669		

#

N	D	K	E	E	K	G	K	V	E	A	E	K	V	K	R	E	A	V	Q
AAT	GAT	AAA	GAA	GAA	AAA	GGG	AAA	GTT	GAG	GCT	GAA	AAA	GTT	AAG	AGA	GAA	GCA	GTT	CAG
	1684				1693			1702			1711			1720			1729		

Repeat 8

#

E	L	C	S	E	Y	R	H	Y	V	R	N	G	R	L	P	C	T	R	E
GAG	CTG	TGC	AGT	GAA	TAT	CGT	CAT	TAT	GTG	AGG	AAT	GGA	CGA	CTC	CCC	TGT	ACC	AGA	GAG
	1744				1753			1762			1771			1780			1789		

#

N	D	P	I	E	G	L	D	G	K	I	H	G	N	T	C	S	M	C	E
AAT	GAT	CCT	ATT	GAG	GGT	CTA	GAT	GGG	AAA	ATC	CAC	GGC	AAC	ACC	TGC	TCC	ATG	TGT	GAA
	1804				1813			1822			1831			1840			1849		

#

A	F	F	Q	Q	E	A	K	E	K	E	R	A	E	P	R	A	K	V	K
GCC	TTT	TTT	CAG	CAA	GAA	GCA	AAA	GAA	AAA	GAA	AGA	GCT	GAA	CCC	AGA	GCA	AAA	GTC	AAA
	1864				1873			1882			1891			1900			1909		

Repeat 9

#

R	E	A	E	K	E	T	C	D	E	F	R	R	L	L	Q	N	G	K	L
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---



- 3/4 -

AGA GAA GCT GAA AAG GAG ACA TGC GAT GAA TTT CGG AGA CTT TTG CAA AAT GGA AAA CTT
1924 1933 1942 1951 1960 1969

F C T R E N D P V R G G P D G K T H G N K
TTC TGC ACA AGA GAA AAT N GAT CCT GTG CGT GGC CCA GAT GGC AAG ACC CAT GGC AAC AAG
1984 1993 2002 2011 2020 2029

C A M C K A V F Q K A E N E E R K R K E E
TGT GCC ATG TGT AAG GCA GTC TTC CAG AAA GAA AAT GAG GAA AAG AGG AAA GAA GAG
2044 2053 2062 2071 2080 2089

E D Q R N A A G H G S S G G C G G N T Q
GAA GAT CAG AGA AAT GCT GCA GGA CAT GGT TCC AGT GGT GGT GGA GGA AAC ACT CAG
2104 2113 2122 2131 2140 2149

Repeat 10

D E C A E Y Q E Q M K N G R L S C T R E
GAC GAA TGT GCT GAG TAT CAG GAA CAA ATG AAA AAT GGA AGA CTC AGC TGT ACT CGG GAG
2164 2173 2182 2191 2200 2209

S D P V R D A D G K S Y N N O C T M C K
AGT GAT CCT GTA CGT GAT GCT GAT GGC AAA TCG TAC AAC AAT CAG TGT ACC ATG TGT AAA
2224 2233 2242 2251 2260 2269

A K L E R E A E R K N E Y S R S R S N G
GCA AAA TTG GAA AGA GAA GCA GAG AGA AAA AAT CAG TAT TCT CGC TCC AGA TCA AAT GGG
2284 2293 2302 2311 2320 2329

Repeat 11

T G S E S G K D T C D E F R S Q M K N G
AGT GAA TCA GAA TCA GGG AAG GAT ACA TGT GAT GAG TTT AGA AGC CAA ATG AAA AAT GGA
2344 2353 2362 2371 2380 2389

K L I C T R E S D P V R G P D G K T H G
AAA CTT ATC TGC ACT CGA GAA AGT GAC CCT GTC CGG GGT CCA GAT GGC AAG ACA CAT GGT
2404 2413 2422 2431 2440 2449

N K C T M C K E K L E R E A A E K K K K
AAT AAG TGT ACT ATG TGT AAG GAA AAA CTG GAA AGG GAA GCA GCT GAA AAA AAG AAA
2464 2473 2482 2491 2500 2509

E D E D R S N T G E R S N T G E R S N D
GAG GAT GAA GAC AGG AGC AAT ACA GGA GAA AGG AGC AAT ACA GGA GAA AGG AGC AAT GAC
2524 2533 2542 2551 2560 2569

Repeat 12

K E D L C R E F R S M Q R N G K L I C T
AAG GAT CAG CTG TGT GCT GAA TTT CGA AGC ATG CAG AGA AAT GGA AAG CTT ATC TGC ACC
2584 2593 2602 2611 2620 2629

R E N N P V R G P Y G K M H I N K C A M
AGA GAA AAT AAC CCT GTT CGA GGC CCA TAT GGC AAG ATG CAC ATC AAT AAA TGT GCT ATG
2644 2653 2662 2671 2680 2689

C Q S I F D R E A N E R K K K K D E E K S
TGT CAG AGC ATC TTT GAT CGA GAA GCT AAT GAA AGA AAA AAG AAA GAT GAA GAG AAA TCA
2704 2713 2722 2731 2740 2749

Repeat 13

S S K P S N N A K D E C S E F R N Y I R
AGT AGC AAG CCC TCA AAT AAT GCA AAG GAT GAG TGC AGT GAA TTT CGA AAC TAT ATA AGG
2764 2773 2782 2791 2800 2809

N N E L I C P R E N D P V H G A D G K F
AAC AAT GAA CTC ATC TGC CCT AGA GAG AAT GAC CCA GTG CAC GGT GCT GAT GGA AAG TTC
2824 2833 2842 2851 2860 2869

Y T N N K C Y M C R A V F L T E A L E R A
TAT ACA AAC AAG TGC TAC ATG TGC AGA GCT GTC TTT CTA ACA GAA GCT TTG GAA AGG GCA
2884 2893 2902 2911 2920 2929

K L Q E K P S H V R A S Q E E D S P D S
AAG CTT CAA GAA AAG CCA TCC CAT GTT AGA GCT TCT CAA GAG GAA AGC AGC GAC GAC TCT
2944 2953 2962 2971 2980 2989



```

F S S L D S E M C K D Y R V L P R I G Y
TTC AGT TCT CTG GAT TCT GAG ATG TGC AAA GAC TAC CGA GTA TTG CCC AGG ATA GGC TAT
3004 3013 3022 3031 3040 3049

#
L C P K D L K P V C G D D G Q T Y N N N P
CTT TGT CCA AAG GAT TTA AAG CCT GTC TGT GGT GAC GAT GGC CAA ACC TAC AAC AAT CCT
3064 3073 3082 3091 3100 3109

#
C M L C H E N L I R O T N T H I R S T G G
TGC ATG CTC TGT CAT GAA AAC CTG ATA CGC CAA ACA AAT ACA CAC ATC CGC AGT ACA GGG
3124 3133 3142 3151 3160 3169

K C E E S S T P G T T A A S M P P S D E
AAG TGT GAG GAG AGC AGC ACC CCA GGA ACC ACC GCA GCC AGC ATG CCC CCG TCT GAC GAA
3184 3193 3202 3211 3220 3229

TGA CAG GAA GAT TGT TGA AAG CCA TGA GGG AAA AAA TAA ACC CCA GTT CTG AAT CAC CTA
3244 3253 3262 3271 3280 3289

CCT TCA CCA TCT GTA TAT ACA AAG AAT TCT TCG GAG CTT GTC TTA TTT GCT ATA GAA AAC
3304 3313 3322 3331 3340 3349

AAT ACA GAG CTT TTG GGA ATG GAA TCA CTG ATT TTC AGT CTT TTC CAT TTC TTT CCT CCT
3364 3373 3382 3391 3400 3409

AGA ATC TGT GAT CTG AGG GTA TAA AGA CAT TTC CAC CAA GTT TGA GCC CTC AAA ATG TCC
3424 3433 3442 3451 3460 3469

Polyadenylierungssignal
TGA TTA CAA TGC TGT CTG TCC AAC TGC CTG TTC AAT AAA AGT AAA CTC AGC AGA AAA....
3484 3493 3502 3511 3520 3529

.....Poly(A)-Tail

```

Es wurden folgende Sequenzkorrekturen durchgeführt:

Ein zusätzliches A in der Position 2510 führt zu einem Frame shift, wodurch drei weitere Inhibitor-domänen entstehen.

Basenaustausche erfolgten an zehn verschiedenen Positionen:

```

Position 551: G statt A
Position 1207: C statt T
Position 1258: C statt T
Position 1261: C statt T
Position 2175: A statt G
Position 2950: G statt A
Position 3228: C statt T
Position 3284: C statt T
Position 3324: C statt T
Position 3337: C statt T

```



SEQUENZPROTOKOLL

<110> Forssmann Prof., Wolf-Georg

<120> Serin-Proteinase-Inhibitoren

<130> Forssmann

<140>

<141>

<160> 12

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 1064

<212> PRT

<213> Mamalia

<400> 1

Met	Lys	Ile	Ala	Thr	Val	Ser	Val	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Cys	Leu
1				5						10				15	

Ile	Gln	Asp	Ala	Ala	Ser	Lys	Asn	Glu	Asp	Gln	Glu	Met	Cys	His	Glu
			20					25					30		

Phe	Gln	Ala	Phe	Met	Lys	Asn	Gly	Lys	Leu	Phe	Cys	Pro	Gln	Asp	Lys
		35					40					45			

Lys	Phe	Phe	Gln	Ser	Leu	Asp	Gly	Ile	Met	Phe	Ile	Asn	Lys	Cys	Ala
	50					55					60				

Thr	Cys	Lys	Met	Ile	Leu	Glu	Lys	Glu	Ala	Lys	Ser	Gln	Lys	Arg	Ala
65					70					75					80

Arg	His	Leu	Ala	Arg	Ala	Pro	Lys	Ala	Thr	Ala	Pro	Thr	Glu	Leu	Asn
				85						90				95	

Cys	Asp	Asp	Phe	Lys	Lys	Gly	Glu	Arg	Asp	Gly	Asp	Phe	Ile	Cys	Pro
		100						105					110		

Asp	Tyr	Tyr	Glu	Ala	Val	Cys	Gly	Thr	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Asp	Asn
		115					120					125			

Arg	Cys	Ala	Leu	Cys	Ala	Glu	Asn	Ala	Lys	Thr	Gly	Ser	Gln	Ile	Gly
		130				135					140				

Val	Lys	Ser	Glu	Gly	Glu	Cys	Lys	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Gln	Asp	Val
145					150					155				160	

Cys	Ser	Ala	Phe	Arg	Pro	Phe	Val	Arg	Asp	Gly	Arg	Leu	Gly	Cys	Thr
			165						170					175	

Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	Val	Leu	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Thr	His	Gly	Asn
			180					185					190		

Lys	Cys	Ala	Met	Cys	Ala	Glu	Leu	Phe	Leu	Lys	Glu	Ala	Glu	Asn	Ala
		195					200					205			

2.

Lys Arg Glu Gly Glu Thr Arg Ile Arg Arg Asn Ala Glu Lys Asp Phe
 210 215 220
 Cys Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe Cys Thr
 225 230 235 240
 Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly Asn
 245 250 255
 Lys Cys Ala Leu Cys Ala Glu Ile Phe Lys Arg Arg Phe Ser Glu Glu
 260 265 270
 Asn Ser Lys Thr Asp Gln Asn Leu Gly Lys Ala Glu Glu Lys Thr Lys
 275 280 285
 Val Lys Arg Glu Ile Val Lys Leu Cys Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala
 290 295 300
 Lys Asn Gly Ile Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly
 305 310 315 320
 Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Leu Cys Ser Met Cys Gln Val Tyr
 325 330 335
 Phe Gln Ala Glu Asn Glu Glu Lys Lys Lys Ala Glu Ala Arg Ala Arg
 340 345 350
 Asn Lys Arg Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn
 355 360 365
 Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu
 370 375 380
 Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys
 385 390 395 400
 Ser Met Cys Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys
 405 410 415
 Lys Glu Gly Glu Ser Arg Asn Lys Arg Gln Ser Lys Ser Thr Ala Ser
 420 425 430
 Phe Glu Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg
 435 440 445
 Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys
 450 455 460
 Met His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln Gln Glu
 465 470 475 480
 Glu Arg Ala Arg Ala Lys Ala Lys Arg Glu Ala Ala Lys Glu Ile Cys
 485 490 495
 Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile Cys Thr Arg
 500 505 510
 Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Lys
 515 520 525



Cys Ala Met Cys Ala Ser Val Phe Lys Leu Glu Glu Glu Lys Lys
 530 535 540
 Asn Asp Lys Glu Glu Lys Gly Lys Val Glu Ala Glu Lys Val Lys Arg
 545 550 555 560
 Glu Ala Val Gln Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn
 565 570 575
 Gly Arg Leu Pro Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp
 580 585 590
 Gly Lys Ile His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln
 595 600 605
 Gln Glu Ala Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Pro Arg Ala Lys Val Lys
 610 615 620
 Arg Glu Ala Glu Lys Glu Thr Cys Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln
 625 630 635 640
 Asn Gly Lys Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro
 645 650 655
 Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Ala Met Cys Lys Ala Val Phe
 660 665 670
 Gln Lys Glu Asn Glu Glu Arg Lys Arg Lys Glu Glu Glu Asp Gln Arg
 675 680 685
 Asn Ala Ala Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Thr Gln
 690 695 700
 Asp Glu Cys Ala Glu Tyr Gln Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
 705 710 715 720
 Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr
 725 730 735
 Asn Asn Gln Cys Thr Met Cys Lys Ala Lys Leu Glu Arg Glu Ala Glu
 740 745 750
 Arg Lys Asn Glu Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Asn Gly Thr Gly Ser Glu
 755 760 765
 Ser Gly Lys Asp Thr Cys Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly
 770 775 780
 Lys Leu Ile Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly
 785 790 795 800
 Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Thr Met Cys Lys Glu Lys Leu Glu Arg
 805 810 815
 Glu Ala Ala Glu Lys Lys Lys Lys Glu Asp Glu Asp Arg Ser Asn Thr
 820 825 830
 Gly Glu Arg Ser Asn Thr Gly Glu Arg Ser Asn Asp Lys Glu Asp Leu
 835 840 845



Cys Arg Glu Phe Arg Ser Met Gln Arg Asn Gly Lys Leu Ile Cys Thr
 850 855 860
 Arg Glu Asn Asn Pro Val Arg Gly Pro Tyr Gly Lys Met His Ile Asn
 865 870 875 880
 Lys Cys Ala Met Cys Gln Ser Ile Phe Asp Arg Glu Ala Asn Glu Arg
 885 890 895
 Lys Lys Lys Asp Glu Glu Lys Ser Ser Ser Lys Pro Ser Asn Asn Ala
 900 905 910
 Lys Asp Glu Cys Ser Glu Phe Arg Asn Tyr Ile Arg Asn Asn Glu Leu
 915 920 925
 Ile Cys Pro Arg Glu Asn Asp Pro Val His Gly Ala Asp Gly Lys Phe
 930 935 940
 Tyr Thr Asn Lys Cys Tyr Met Cys Arg Ala Val Phe Leu Thr Glu Ala
 945 950 955 960
 Leu Glu Arg Ala Lys Leu Gln Glu Lys Pro Ser His Val Arg Ala Ser
 965 970 975
 Gln Glu Glu Asp Ser Pro Asp Ser Phe Ser Ser Leu Asp Ser Glu Met
 980 985 990
 Cys Lys Asp Tyr Arg Val Leu Pro Arg Ile Gly Tyr Leu Cys Pro Lys
 995 1000 1005
 Asp Leu Lys Pro Val Cys Gly Asp Asp Gly Gln Thr Tyr Asn Asn Pro
 1010 1015 1020
 Cys Met Leu Cys His Glu Asn Leu Ile Arg Gln Thr Asn Thr His Ile
 1025 1030 1035 1040
 Arg Ser Thr Gly Lys Cys Glu Glu Ser Ser Thr Pro Gly Thr Thr Ala
 1045 1050 1055
 Ala Ser Met Pro Pro Ser Asp Glu
 1060

<210> 2
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Mamalia

<400> 2
 Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asp Gly Arg Leu Gly Cys Thr Arg
 1 5 10 15
 Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys
 20 25 30

Cys Ala Met
 35

<210> 3
<211> 35
<212> PRT
<213> Mamalia

<400> 3
Asn Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg
1 5 10 15
Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr
20 25 30
Cys Ser Met
35

<210> 4
<211> 35
<212> PRT
<213> Mamalia

<400> 4
Arg Glu Phe Arg Ser Met Gln Arg Asn Gly Lys Leu Ile Cys Thr Arg
1 5 10 15
Glu Asn Asn Pro Val Arg Gly Pro Tyr Gly Lys Met His Ile Asn Lys
20 25 30
Cys Ala Met
35

<210> 5
<211> 35
<212> PRT
<213> Mamalia

<400> 5
Ser Glu Phe Arg Asn Tyr Ile Arg Asn Asn Glu Leu Ile Cys Pro Arg
1 5 10 15
Glu Asn Asp Pro Val His Gly Ala Asp Gly Lys Phe Tyr Thr Asn Lys
20 25 30
Cys Tyr Met
35

<210> 6
<211> 52
<212> PRT
<213> Mamalia



<400> 6

Lys Asp Tyr Arg Val Leu Pro Arg Ile Gly Tyr Leu Cys Pro Lys Asp
 1 5 10 15

Leu Lys Pro Val Cys Gly Asp Asp Gly Gln Thr Tyr Asn Asn Pro Cys
 20 25 30

Met Leu Cys His Glu Asn Leu Ile Arg Gln Thr Asn Thr His Ile Arg
 35 40 45

Ser Thr Gly Lys
 50

<210> 7

<211> 3528

<212> DNA

<213> Mamalia

<400> 7

tatgcatgga	gtggacctgt	aggcgacttg	catcgtcttc	aacatgaaga	tagccacagt	60
gtcagtgctt	ctgcctcttg	ctctttgctt	catacaagat	gtgcccagta	agaatgaaga	120
tcaggaaatg	tgccatgaat	ttcaggcatt	tatgaaaaat	ggaaaactgt	tctgtcccca	140
ggataagaaa	ttttttcaaa	gtctttagtg	aataatgttc	atcaataaat	gtgccacctg	180
caaaatgata	ctggaaaaag	aagcaaaatc	acagaagagg	gccaggcatt	tagcaagagc	240
tcaccaaggct	actgccccaa	cagagctgaa	ttgtgatgat	tttaaaaaag	gagaaaagag	300
tggggatttt	atctgtcctg	attattatga	agctgtttgt	ggcacagatg	ggaaaacata	420
tgacaacaga	tgtgcactgt	gtgctgagaa	tgcgaaaacc	gggtcccaaa	ttggtgttaa	480
aagtgtaggg	gaatgtaaga	gcagtaatcc	agagcaggat	gtatgcagtg	cttttcggcc	540
ctttttaga	gatggaagac	ttggatgcac	aagggaatat	gatcctgttc	ttggtcctga	600
tggaagaacg	catggcaata	agtgtgcaat	gtgtgctgag	ctgtttttaa	aagaagctga	660
aaatgccaa	cgagagggtg	aaactagaat	tcgacgaaat	gctgaaaagg	atttttgcac	720
ggaatatgaa	aaacaagtga	gaaatggaag	gcttttttgt	acacgggaga	gtgatccagt	780
ccgtggccct	gacggcagga	tgcatggcaa	caaatgtgcc	ctgtgtgctg	aaattttcaa	840
cgcgcggttt	tcagaggaaa	acagtaaaac	agatcaaaat	ttgggaaaa	ctggaagaaa	900
aactcaattt	aaaagagaaa	ttgtgaaact	ctgcagtcac	tatcaaaatc	aggcacaaga	960
tggaataact	ttctgtacca	gagaaaaatga	ccctattcgt	ggtcagatg	ggaaaaatga	1020
tggaactctg	tgttccatgt	gtcaagtcta	cttccaagca	gaaaatgaag	aaaagaaaaa	1080
ggctgaagca	cgagctagaa	acaaaagaga	atctggaaaa	gcaacctcat	atgcagagct	1140
ttgcaatgaa	tatcgaaaagc	ttgtgaggaa	cggaaaactt	gcttgcacca	gagagaagca	1200
tcctatccag	ggccccagatg	ggaaagtga	cggaacacc	tgctccatgt	gtgaggtctt	1260
cttccaagca	gaagagaaga	aaaagaaaaa	gaaggaagcg	gaatcaagaa	acaaaagaca	1320
atctaaagat	acagcttctc	ttgaggagtt	gtgtagtga	taccgcaaat	ccaggaaaaa	1380
cggaagcgtt	ttttgcacca	gagagaatga	ccccatccag	ggccccagat	gagaaatgca	1440
tggaacaccc	tgctccatgt	gtgaggcctt	ctttcaacaa	gaagaaaagag	caaagaccaa	1500
ggctaaaaag	gaagctgcac	aggaaactcg	cagtgaattt	cggaacaaag	tgaaggaatg	1560
aaacacttata	tgccaccagg	agcataatcc	tgctcgtgga	ccagatggca	aaatgcattg	1620
aaacaagtgt	gccatgtgtg	ccagtgtgtt	caaacttgaa	gaagaaagaa	atgaaaaatg	1680
taaaagaaag	aaaaggaaaag	ttgaggctga	aaaagttaag	agagaagcag	tcaggagact	1740
gtgcagtga	tatcgtcatt	atgtgaggaa	tggacgactc	ccctgtacca	gagagaatga	1800
tcctattgag	ggcttcagt	ggaaaaatcca	cggaacacc	gcttccatgt	gtgaagcctt	1860
cttcacagcaa	gaagcaaaaag	aaaaagaaaag	agctgaaccc	agagcaaaaag	tcaaaaagaga	1920
agctgaaaaag	gagacatgcg	atgaatttcg	gagacttttg	caaaaatggaa	aactttcttg	1980
cacaaagaaa	aatgatactg	tgctgtggcc	agatggcaag	accatggca	acaagtgtgc	2040
catgtgtaag	cagactctcc	agaaaagaaa	tgaggaaaaga	aagaggaaga	aaagaggaaga	2100
tcagagaaat	gctgcaggac	atggttccag	tggtggtgga	ggaggaaaca	ctcaggacga	2160
atgtgctgag	taccaggaac	aaatgaaaag	tggaagactc	agctgtactc	gggaagatga	2220




```

tctctgacgt gatgctgatg gcaaatcgta caacaatcag tgtaccatgt gtaaaagcaaa 2280
attggaaaga gaagcagaga gaaaaaatga gtattctcgc tccagatcaa atgggactgg 2340
atcagaatca ggaagggata catgtgatga gtttagaagc caaatgaaaa atggaaaaact 2400
tatctgcact cgagaagatg accctgtccg ggggtccagat ggcaagacac atggtaataa 2460
gtgtactatg tgaatggaaa aactggaaag ggaagcagct gaaaaaaaaa agaaagagga 2520
tgaagacagg agcaatcacag gaaaaaggag caatacagga gaaaggagca atgacaaaga 2580
ggatctgtgt cgtgaatttc gaagcatgca gagaatgga aagcttatct gcaccagaga 2640
aaataaccct gttcgaggcc catatggcaa gatgcacatc aataaatgtg ctatgtgtca 2700
gagcatcttt gatcgagaaag ctaatgaaa aaaaaagaaa gatgaagaga aatcaagtag 2760
caagccctca aataatgcaa aggatgagtg cagtgaattt cgaaactata taaggaaaca 2820
tgaactcacc tgcctagag agaatgacc agtgcacggt gctgatggaa agttctatac 2880
aaacaagtgc tacatgtgca gagctgtctt tctaacagaa gctttggaaa gggcaaaagt 2940
tcaagaaaag ccataccatg ttagagcttc tcaagaggaa gacagcccag actctttcag 3000
ttctctggat tctgagatgt gcaaagacta ccgagtattg cccaggatag gctatcttgg 3060
tccaaaggat ttaaagcctg tctgtggtga cgtggcccaa acctacaaca atccttgcac 3120
gctctgtcat gaaaacctga tacgccaaac aaatacacac atccgcagta cagggaagtg 3180
tgaggagagc agcacccag gaaccaccgc agccagcatg ccccgtctg acgaatgaca 3240
ggaagattgt tgaagcccat gagggaaaaa ataaaccca gttctgaatc acctaccctc 3300
accatctgtg tatacaagaa attcttcgga gcttgtctta tttgctatag aaaacaatac 3360
agagcttttg ggaatggaat cactgatttt cagtcttttc catttcttcc ctccatgaat 3420
ctgtgatctg aggggtataaa gacatttcca ccaagtgtga gccctcaaaa tgtcctgatt 3480
acaatgctgt ctgtccaact gctgttcaa taaaagttaa ctacgacg 3528

```

<210> 8

<211> 105

<212> DNA

<213> Mamalia

<400> 8

```

agtgtctttt ggccttttgt tagagatgga agacttggat gcacaaggga aaatgatcct 60
gttcttggtc ctgatgggaa gacgcattgc aataagtgtg caatg 105

```

<210> 9

<211> 105

<212> DNA

<213> Mamalia

<400> 9

```

aatgaatatc gaaagcttgt gaggaacgga aaacttgctt gcaccagaga gaacgatcct 60
atccagggcc cagatgggaa agtgcacggc aacacctgct ccatg 105

```

<210> 10

<211> 99

<212> DNA

<213> Mamalia

<400> 10

```

cgtgaatttc gaagcatgca gagaatgga aagcttatct gcaccagaga aaataaccct 60
gttcgaggcc catatggcaa gatgcacatc aataaatgt 99

```

<210> 11

<211> 105

<212> DNA

<213> Mamalia



<400> 11
agtgaatttc gaaactatat aaggaacaat gaactcatct gccctagaga gaatgaccca 60
gtgcacggtg ctgatggaaa gttctatata aacaagtgct acatg 105

<210> 12
<211> 156
<212> DNA
<213> Mamalia

<400> 12
aaagactacc gagtattgcc caggataggc tatctttgtc caaaggattt aaagcctgtc 60
tgtggtgacg atggccaaac ctacaacaat ccttgcatgc tctgtcatga aaacctgata 120
cgccaaacaa atacacacat ccgcagtaca gggaag 156



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04331

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C12N15/15 C12N15/11	C07K14/81 G01N33/68
A61K38/57 A61K31/70	A61K48/00 A61K39/395	C07K16/38
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EMBL DATABASES Accession no AJ228139 Sequence reference HSVAKTI 13. Juli 1988 MAGERT H ET AL: "LEKTI-A novel fifteen-domain type of human serine proteinase inhibitor" XP002131458 das ganze dokument	1-3
Y	---	4-14
Y	WO 98 46758 A (INCYTE PHARMA INC ;BANDMAN OLGA (US); GUEGLER KARL J (US); SHAH PU) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) das ganze dokument ---	4-14
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist</p> <p>"E" Eines Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die die Veröffentlichungsdaten einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungstätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungstätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
28. Februar 2000		10.03.00
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde		Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt		
Telefaxnr.		Telefonnr.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04331

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 99 33974 A (FORSSMANN WOLF GEORG ;KREUTZMANN PETER (DE); MAEGERT HANS JUERGEN) 8. Juli 1999 (1999-07-08) das ganze dokument	1-14
E	WO 99 31117 A (FLORENCE KIMBERLY ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 24. Juni 1999 (1999-06-24) siehe SEQ ID NO 127 seite 9, zeile 25 -seite 12	1-3, 9-11,14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abzeichen
PCT/EP 99/04331

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Obwohl der Anspruch 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld 1.2

Der geltenden Patentansprüche 14 bezieht sich auf Produkten/Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich in der Transcription oder Translation der in den Ansprüchen 1 oder 2 genannten Verbindungen beteiligt sein.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Produkten/Verbindungen über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Antisense Verbindungen

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04331

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9846758 A	22-10-1998	US 5851987 A	22-12-1998
		AU 7121898 A	11-11-1998
		EP 0975759 A	02-02-2000
		US 5986064 A	16-11-1999
WO 9933974 A	08-07-1999	DE 19800363 A	15-07-1999
WO 9931117 A	24-06-1999	AU 2306499 A	05-07-1999
		WO 9854963 A	10-12-1998
		AU 1931399 A	05-07-1999
		WO 9931116 A	24-06-1999
		AU 6552198 A	29-09-1998
		EP 0973892 A	26-01-2000
		WO 9840483 A	17-09-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. Application No
 PCT/EP 99/04331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 7 C12N15/15 C07K14/81 A61K38/57 A61K48/00 C07K16/38
 C12N15/11 G01N33/68 A61K31/70 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EMBL DATABASES Accession no AJ228139 Sequence reference HSVAKTI 13 July 1998 MÄGERT H ET AL: "LEKTI-A novel fifteen-domain type of human serine proteinase inhibitor" XP002131458 the whole document	1-3
Y	--- the whole document	4-14
Y	WO 98 46758 A (INCYTE PHARMA INC ;BANDMAN OLGA (US); GUEGLER KARL J (US); SHAH PU) 22 October 1998 (1998-10-22) the whole document	4-14
E	--- WO 99 33974 A (FORSSMANN WOLF GEORG ;KREUTZMANN PETER (DE); MAEGERT HANS JUERGEN) 8 July 1999 (1999-07-08) the whole document --- -/-	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2000

Date of mailing of the international search report

10. 03. 2000

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van der Schaal, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
national Application No
PCT/EP 99/04331

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	<p>WO 99 31117 A (FLORENCE KIMBERLY ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 24 June 1999 (1999-06-24) see SEQ ID NO 127 page 9, line 25 -page 12 -----</p>	<p>1-3, 9-11,14</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP99/04331**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although Claim 7 relates to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

ADDITIONAL MATTER

PCT/ISA/210

Patent claim 14 relates to products/compounds, which are characterized by a desirable peculiarity or property, such as the compounds cited in claims 1 or 2 involved in transcription or translation. Hence, the patent claims include all products, etc. having said peculiarity or property whereas the patent application provides support through the description for only a limited amount of such products, etc. as defined under PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the corresponding support or the patent application lacks the necessary disclosure to such an extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought for appears to be impossible. Notwithstanding, the patent claims lack the necessary clarity as required under PCT Article 6, whereby it is sought to define therein the products/compounds through the desired result. This lack of clarity is such that a meaningful search covering the entire scope of protection sought for appears to be impossible. For this reason, the search was directed towards those parts of patent claims that appeared to be clear, supported or disclosed as previously defined, namely those parts relating to the antisense compounds.

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

Information on patent family members

PCT/EP 99/04331

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

